



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Numéro de publication: **0 418 143 A1**

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: **90402496.5**

Date de dépôt: **11.09.90**

Int. Cl.⁵: **C07D 211/60, C07D 211/78,
C07D 309/08, C07D 309/28,
A61K 31/35, A61K 31/445**

Priorité: **12.09.89 FR 8911879**

Date de publication de la demande:
20.03.91 Bulletin 91/12

Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

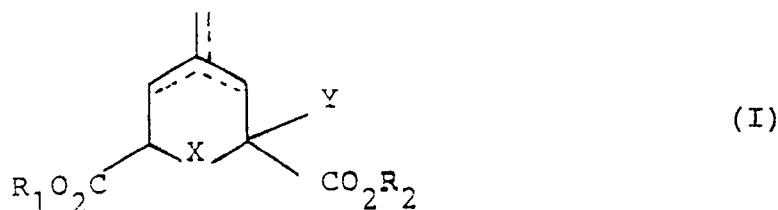
Demandeur: **ROUSSEL-UCLAF**
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris(FR)

Inventeur: **Agouridas, Constantin**
67, Quai d'Orsay
F-75007 Paris(FR)
Inventeur: **Fauveau, Patrick**
40, Avenue Camille Desmoulins
F-93190 Levry-Gargan(FR)

Mandataire: **Tonnellier, Marie-José et al**
111, route de Noisy B.P. no 9
F-93230 Romainville(FR)

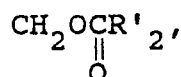
Nouveaux dérivés dicarboxyliques renfermant un hétérocycle azoté ou oxygéné, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention concerne les composés (I) :



dans laquelle

- les traits pointillés représentent une double liaison éventuelle endo ou exo ;
- R₁ et R₂ représentent un hydrogène, un alkyle, alkényle, alkynyle (--> 8C), aryle (--> 14C), arylalkyle (--> 18C) ou un



R'₂ représentant alkyle (--> 8C) ou aryle (--> 14C);

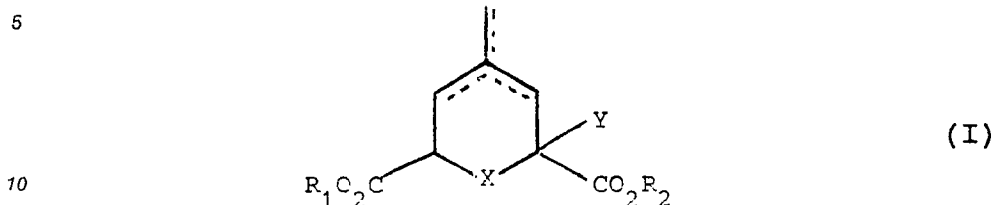
- X représente O ou NR, R représentant hydrogène, CHO, CO₂R', R' représentant hydrogène ou alkyle (--> 8C);

- Y représente hydrogène, alkyle, alkényle, alkynyle (→ 8C) éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes ou un hydroxyle à la condition que si Y représente OH, X soit différent de NH, ainsi que leurs sels avec les acides et les bases, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

NOUVEAUX DÉRIVÉS DICARBOXYLIQUES RENFERMANT UN HÉTÉROCYCLE AZOTÉ OU OXYGÉNÉ, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION COMME MÉDICAMENTS.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés dicarboxyliques renfermant un hétérocycle azoté ou oxygéné, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- les traits pointillés représentent une double liaison éventuelle endo ou exo ;
- 15 - R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, un radical arylalkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ou un radical



dans lequel R'₂ représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone ;

- X représente un atome d'oxygène ou un radical NR, R représentant un atome d'hydrogène, un radical CHO, un radical CO₂R', R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ;

- Y représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle, à la condition que si Y représente un radical hydroxyle, X ne représente pas un radical NH ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que les acides méthane ou éthanesulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluènesulfoniques et arylcarboxyliques. Les sels des dérivés de l'invention peuvent être formés avec des bases organiques et minérales. Parmi les bases minérales, on peut citer les hydroxydes alcalins et alcalino-terreux, tels que par exemple, les hydroxydes de sodium, de potassium, de lithium et de calcium, l'hydroxyde de magnésium ou d'ammonium. Parmi les bases organiques, on peut citer les amines alkylées substituées ou non substituées, telles que par exemple, la triméthylamine, la méthylamine, la propylamine, la N,N-diméthyléthanolamine ou la tris(hydroxyméthyl) méthylamine ; on peut citer également des acides aminés basiques tels que, par exemple, la lysine ou l'arginine ; on peut citer encore d'autres bases telles que, par exemple, la glucosamine ou la procaine.

Lorsque l'un des substituants représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical éthyle, propyle, isopropyle ou butyle, ou d'un radical insaturé comme le radical vinyle, allyle, éthyne ou propynyle.

Lorsque Y représente un radical alkyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, il s'agit de préférence d'un radical alkyle substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou de chlore, par exemple, les radicaux -CHF₂-, -CH₂F-, -CHCl₂-, -CH₂Cl.

Lorsque l'un des substituants représente un radical aryle, il s'agit de préférence du radical phényle.

Lorsque l'un des substituants représente un radical arylalkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés dans lesquels les traits pointillés représentent une double liaison exo, ainsi que ceux dans lesquels les traits pointillés ne

représentent pas une double liaison, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut également citer, les composés dans lesquels R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène ou encore ceux dans lesquels Y représente un radical hydroxyle, ainsi que ceux dans lesquels Y représente un radical acétylénique, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux, ou avec les bases.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés dans lesquels Y représente un atome d'oxygène ainsi que ceux dans lesquels X représente un groupement $\text{NCO}_2\text{R}'$, R' étant défini comme précédemment, notamment les composés dans lesquels x représente un radical NCO_2CH_3 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux.

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale, notamment les produits des exemples 1, 2, 22.

Les dérivés, objet de la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques, ils sont doués notamment d'intéressantes propriétés anti-bactériennes et immunologiques.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des produits de l'invention ainsi que de leurs sels, à titre de médicaments.

La présente demande a ainsi également pour objet l'application, à titre de médicaments, des dérivés de formule (I) ainsi que de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments préférés, on peut citer les composés préférés cités ci-dessus et particulièrement ceux des exemples 1, 2 et 22.

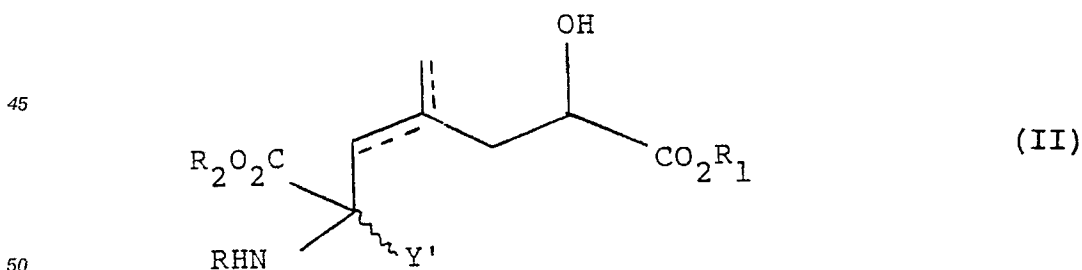
Les médicaments selon l'invention trouvent leur emploi, par exemple, dans l'antibiothérapie vis-à-vis des germes bactériens, des champignons, des levures (*Candida albicans*...) dans la thérapie anti-virale, et dans la chimiothérapie anti-cancéreuse, seuls ou en association, et enfin comme adjuvants à une antibiothérapie classique ou à la vaccination.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les acides ou avec les bases pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés répondant à la formule (I) et leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

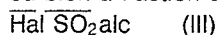
Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme, par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants et les conservateurs.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

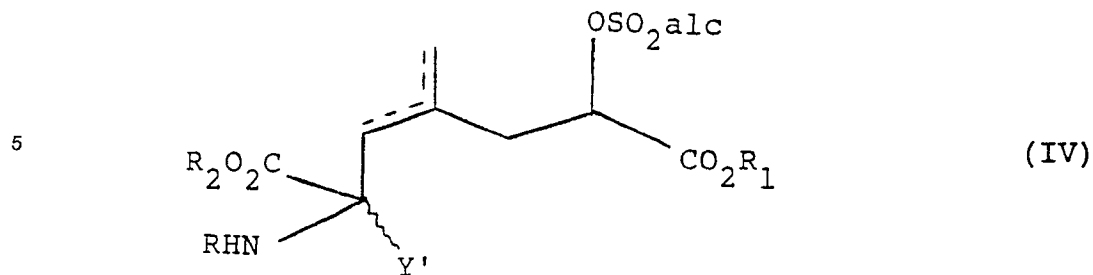


dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que précédemment, Y' représente soit les mêmes valeurs que Y, soit un précurseur de Y et R représente un radical CHO ou CO_2alc , alc représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ;

ou bien à l'action d'un composé de formule (III) :



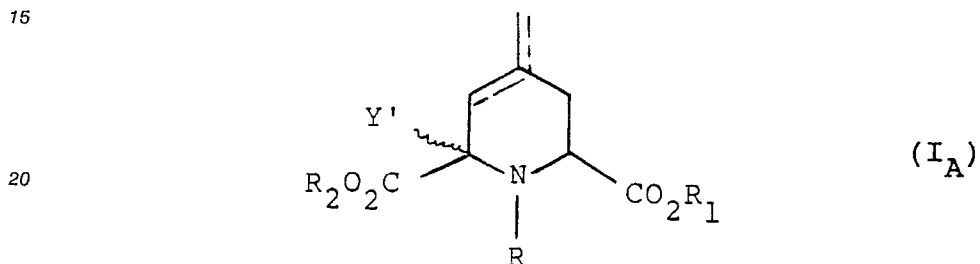
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone pour obtenir le composé de formule (IV) :



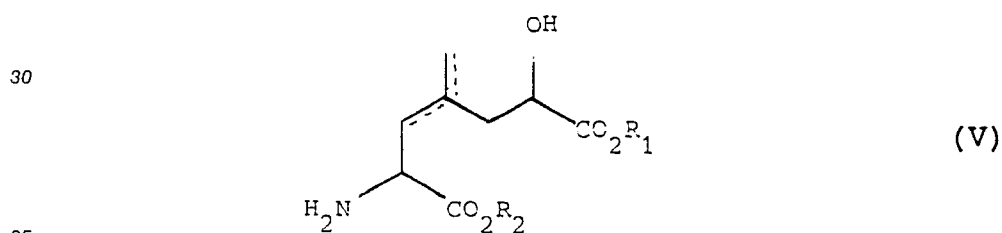
10

que l'on soumet à l'action d'un agent favorisant la substitution nucléophile intramoléculaire pour obtenir le composé de formule (I_A) :

15

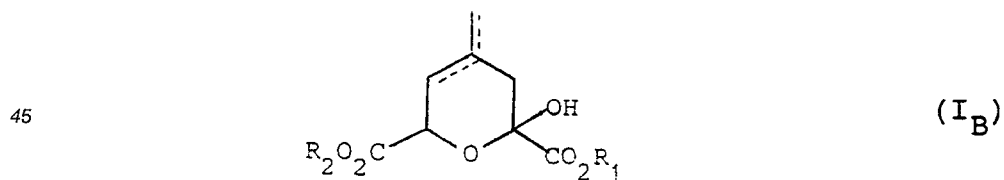


25 ou bien dans le cas où Y' représente un atome d'hydrogène et R un radical CHO , à l'action d'un agent capable de libérer la fonction aminée pour obtenir le composé de formule (V) :



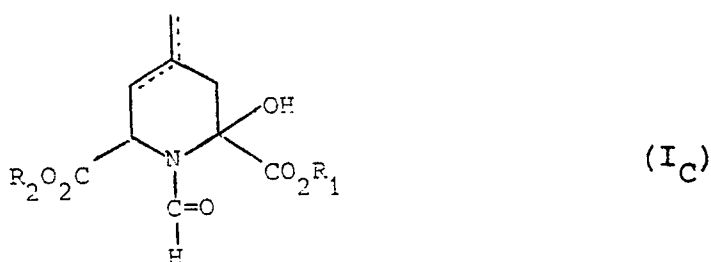
que l'on soumet à l'action du N-chlorosuccinimide ou du benzènesulfonate de 4-formyl 1-méthyl pyridinium, puis soumet le produit obtenu à l'action d'une base, puis soumet le produit obtenu à l'action d'un agent d'hydrolyse pour obtenir le composé de formule (I_B) :

40



50 ou bien dans le cas où Y représente un atome d'hydrogène et R un radical CHO à l'action d'un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (I_C) :

55



10 puis soumet le cas échéant les composés de formule (I_A), (I_B) et (I_C) à la totalité ou à une partie seulement des opérations suivantes dans un ordre quelconque :

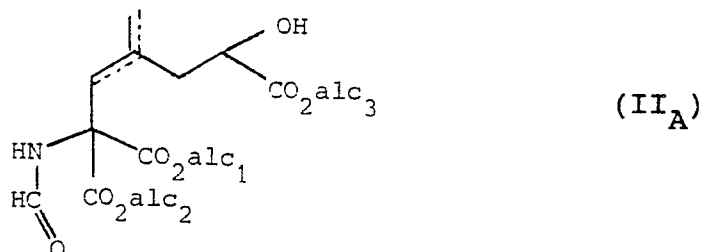
- réduction éventuelle de la double liaison endo ou exo ;
- traitement de Y' pour obtenir Y ;
- réduction totale ou sélective du substituant Y lorsque celui-ci est insaturé ;
- déprotection de la fonction aminé ;
- salification.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention,

- le dérivé de formule (III) utilisé est le chlorure de mesyle ou le chlorure de tosylé ;
- l'agent favorisant substitution nucléophile intramoléculaire est une base forte comme le carbonate de potassium ou un autre carbonate alcalin ;
- l'agent capable de libérer la fonction amine du composé de formule (II) est un acide fort comme par exemple l'acide chlorhydrique ;
- la base utilisée est le diazabicyclo undécène ou la triéthylamine ;
- l'agent d'hydrolyse est l'acide oxalique ;
- l'agent oxydant que l'on fait réagir sur le composé de formule (II) est le réactif de JONES CrO₃-H₂SO₄, H₂O ;
- l'hydrolyse des fonctions esters est réalisée de préférence par saponification à l'aide d'une base minérale comme, la soude ou la potasse, suivie éventuellement d'un traitement par une résine acide ;
- le groupement protecteur du radical acétylénique est un groupement triméthylsilyl ou tout groupement connu de l'homme de métier ;
- l'agent de clivage du groupement triméthylsilyl éventuel est le fluorure de potassium ou le fluorure de tétrabutylammonium ou tout autre moyen connu de l'homme de métier ;
- le catalyseur d'hydrogénation est le palladium sur charbon actif empoisonné ou non par la quinoléine ;
- la déprotection de la fonction amine est réalisée par action d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique, ou d'un acide organique tel que l'acide trifluoroacétique ;
- la salification est réalisée par addition d'acide ou de base au milieu réactionnel.

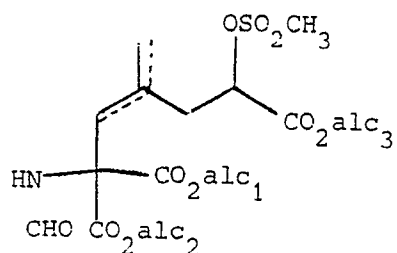
Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ peuvent être préparés selon le procédé décrit dans les brevets européens publiés sous les numéros 0 284 461 et 0 315 519 et dans la demande BF 89 05108. Certains composés de départ n'ont pas été décrits à ce jour, leur préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_A) :



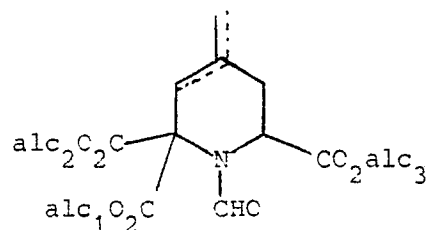
55 dans laquelle alc₁, alc₂ et alc₃ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone à l'action du chlorure de mésyle pour obtenir le composé de formule (IV_A) :

5

(IV_A)

10 que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (I'_A) :

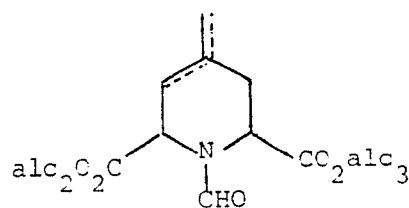
15

(I'_A)

20

que l'on soumet à l'action d'un agent de décarboxylation pour obtenir le composé de formule (I''_A)

25

(I''_A)

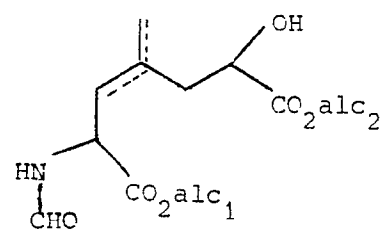
30

Dans un mode de réalisation préféré, la décarboxylation peut être effectuée suivant la technique de Krapcho.

L'invention a également pour objet préféré un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_B) :

35

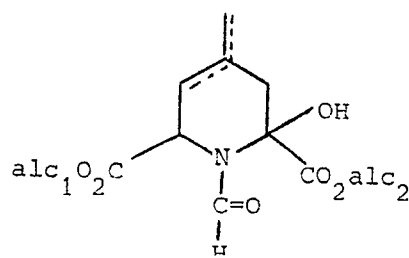
40

(II_B)

45

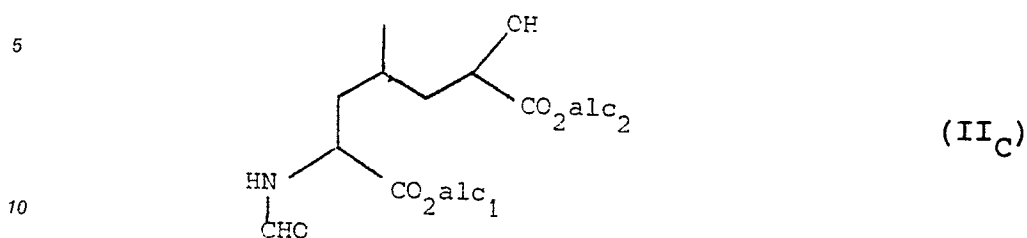
dans laquelle alc₁ et alc₂ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le composé de formule (I'_C) :

50

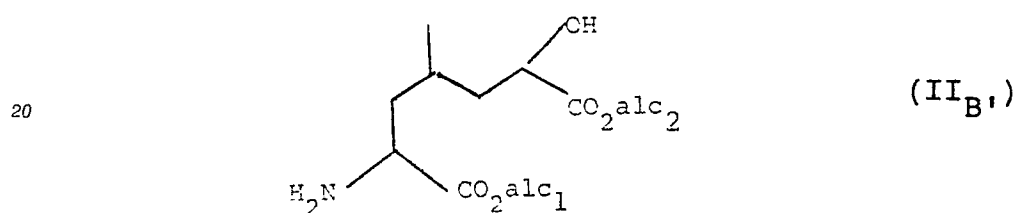
(I'_C)

55

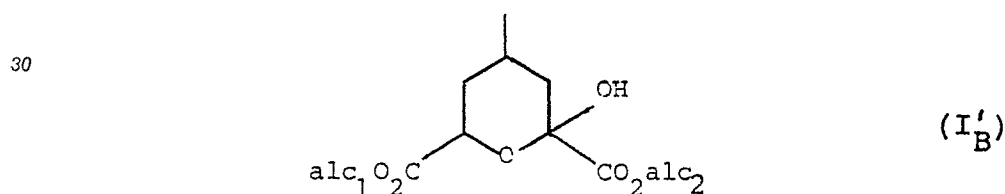
L'invention a en outre comme objet préféré un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_C) :



15 dans laquelle alc₁ et alc₂ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone à l'action d'un agent de déprotection de la fonction amine, pour obtenir le composé de formule (II_{B'}) :



25 que l'on soumet à l'action du N-chlorosuccinimide ou du benzènesulfonate de 4-formyl 1-méthyl pyridinium, puis à l'action d'une base, puis à l'action d'un agent d'hydrolyse pour obtenir le composé de formule (I_{B'}) :



Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

40 **Exemple 1 : 2-éthynyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle (isomère A).**

STADE A : 4-méthylène 2-[2-(triméthylsilyl) éthynyl] 1,2,6-pipéridin-carboxylate de 1,2-diméthyl 6-éthyl (isomères A et B).

45 On ajoute 2,95 g de carbonate de potassium dans une solution renfermant 10 g de 6-(méthanesulfonyl) 2-[(méthoxycarbonyl) amino] 4-méthylène 2-[2-(triméthylsilyl) éthynyl] heptanedioate de 7-éthyl 1-méthyle obtenu comme décrit dans la préparation 1 dans le BF. 89 05108 et 90 cm³ de diméthylformamide. On maintient le mélange réactionnel sous atmosphère d'argon à 90 ° C pendant 3 heures. On dilue à l'éther le produit obtenu, filtre les sels minéraux et amène à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2). On obtient ainsi 2,45 g d'isomère A brut et 2,72 g d'isomère B pur. Après une nouvelle chromatographie sur silice, en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2), on obtient 1,53 g d'isomère A pur.

Eluant : cyclohexane, acétate d'éthyle (8,2).

55 Isomère A : rf=0,26 et Isomère B : rf=0,2.

STADE B : 2-éthynyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1,2-diméthyl 6-éthyle (isomère A).

On ajoute 0,465 g de fluorure de potassium dans une solution renfermant 1,53 g de produit préparé au stade précédent (isomère A) dans 15 cm³ de diméthylformamide. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures. On dilue à l'éther, filtre les sels minéraux, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore à sec. On obtient ainsi 1,31 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le cyclohexane puis par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2). On obtient ainsi 1,016 g de produit recherché $r_f = 0,2$.

STADE C : 2-éthynyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle (isomère A).

10

On ajoute 0,41 cm³ de soude 2N dans une solution renfermant 103 mg de produit préparé au stade précédent dans 1 cm³ d'éthanol. On agite le mélange réactionnel pendant 24 heures à la température ambiante, ajoute 0,1 cm³ de soude 2N et poursuit l'agitation pendant 24 heures. On concentre, amène à pH 6 et purifie sur résine Dowex 50 W x 8. On obtient ainsi 28 mg de produit recherché. $r_f = 0,4$ (éluant : chlorure de méthylène, méthanol, acétate acétique 80-20-5).

15

Exemple 2 : 2-éthynyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle (isomère B).

20

STADE A : 2-éthynyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1,2-diméthyl 6-éthyle.

En opérant comme au stade B de l'exemple 1 à partir du 4-méthylène 2-[2-(triméthylsilyl) éthynyl] 1,2,6-pipéridine tricarboxylate de 1,2-diméthyl 6-éthyle (isomère B), on obtient 1,48 g de produit recherché. $r_f = 0,15$ (cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2)).

25

STADE B : 2-éthynyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle (isomère B).

30

On ajoute à 0 °C 4,9 cm³ de soude 2N dans une solution renfermant 1,39 g de produit préparé au stade précédent et 14 cm³ d'éthanol. On agite la solution réactionnelle pendant 20 heures à la température ambiante. On ajoute 1 cm³ de lessive de soude et agite à la température ambiante pendant 4 heures. On dilue à l'eau, ajoute de la résine Dowex 50 W x 8 jusqu'à pH 1, filtre, rince à l'eau, à l'éthanol et évapore à sec. On obtient 1,21 g de produit recherché que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange éthanol-ammoniacal (8-2). On obtient 610 mg de produit recherché $r_f = 0,2$.

35

Exemple 3 : 2-éthényl 4-méthylène pipéridine 1,2,6-tricarboxylate de 1-méthyle.

40

STADE A : 2-éthényl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1,2-diméthyl-6-éthyle.

On dissout à la température ambiante 3,57 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 1 dans un mélange de 350 cm³ d'éthanol et 0,35 cm³ de quinoléine. On ajoute 3,5 g de palladium à 5% sur sulfate de baryum. On hydrogène sous 1300 mm de mercure. On filtre, rince à l'éthanol et amène à sec. On obtient 3,9 g de produit recherché brut que l'on purifie par chromatographies successives sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2), puis par le mélange chlorure de méthylène, acétate d'éthyle (95-5), puis par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2). On obtient ainsi 1,58 g de produit recherché. $r_f = 0,15$ cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2).

50

STADE B : 2-éthényl 4-méthylène pipéridine 1,2,6-tricarboxylate de 1-méthyle (isomère A).

On dissout 450 mg de produit préparé au stade précédent dans 2,5 cm³ d'éthanol. On glace et ajoute 2,5 cm³ de lessive de soude. On agite à la température ambiante pendant 24 heures. On dilue à l'eau, glace, ajoute de la résine Dowex 50 W x 8, filtre, rince à l'eau, amène à sec et lyophilise après avoir filtré la solution obtenue. On obtient ainsi 306 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange éthanol-ammoniacal (8-2). On obtient ainsi 228 mg de produit recherché. $r_f = 0,3$.

55

Exemple 4 : 2-éthényl 4-méthylène pipéridine 1,2,6-tricarboxylate de 1-méthyle (isomère B).

STADE A : 2-éthényl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1,2-diméthyl-6-éthyle.

5

On dissout 1,55 g de produit préparé au stade A de l'exemple 2 dans 150 cm³ d'éthanol. On ajoute à cette solution 0,16 cm³ de quinoléine et 1,49 g de palladium à 5 % sur sulfate de baryum. On hydrogène la suspension obtenue jusqu'à absorption du volume théorique. On filtre, rince à l'éthanol et évapore à sec. On obtient 1,6 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane acétate-d'éthyle (8-2). On obtient ainsi 1,08 g de produit recherché $r_f = 0,15$.

10

STADE B : 2-éthényl 4-méthylène pipéridine-1,2,6-tricarboxylate de 1-méthyle.

15

On dissout 936 mg de produit préparé au stade précédent dans 10 volumes d'éthanol. On glace et introduit 10 volumes de lessive de soude. On agite pendant 48 heures. On dilue à l'eau, ajoute de la résine Dowex 50 W x 8 jusqu'à pH 2, agite pendant 2 heures à la température ambiante, rince à l'eau, concentre et lyophilise. On obtient 830 mg de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant par le mélange éthanol ammoniac (8-2) puis par l'eau. On lyophilise et obtient ainsi 400 mg de produit recherché $r_f = 0,2$.

20

Exemple 5 : Acide 1-formyl 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylique (isomère A).

25

STADE A : 1-(formylamino) 5-méthanesulfonyloxy 3-méthylène 1,1,5-pentane tricarboxylate de triéthyle.

En opérant comme à l'exemple 1 stade A, à partir du 1-(formylamino) 5-hydroxy 3-méthylène 1,1,5-pentane tricarboxylate de triéthyle (préparé comme indiqué dans le brevet français 2611721 préparation B), on obtient le produit recherché.

30

STADE B : 1-formyl 4-méthylène 2,2,6-pipéridinetricarboxylate de triéthyle.

35

En opérant comme à l'exemple 1 stade B, à partir de 10 g du composé préparé au stade précédent, on obtient 6,95 g de produit recherché $r_f = 0,3$, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3).

STADE C : 1-formyl 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylate de diéthyle.

40

On agite pendant 3 heures à 165 °C un mélange renfermant 5 g de produit préparé au stade précédent, 0,8 g de chlorure de sodium, 0,26 g d'eau et 15 cm³ de diméthylsulfoxyde. On amène à la température ambiante, filtre, lave et évapore à sec. On obtient 4 g de produit que l'on purifie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (9-1), puis par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3). On obtient ainsi 3,1 g de produit recherché $r_f = 0,5$.

45

STADE D : Acide 1-formyl 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylique (isomère A).

50

En opérant comme à l'exemple 1 stade C à partir de 997 mg du produit obtenu au stade précédent, on obtient 404 mg de produit recherché $r_f = 0,2$ éluant éthanol ammoniac (8-2).

Exemple 6 : cis (±) trans 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylate de diéthyle chlorhydrate.

55

STADE A : 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylate de diéthyle (isomère cis et isomère trans).

On ajoute 1,5 cm³ d'acide chlorhydrique 12 N dans une solution renfermant 2,8 g de produit préparé au stade C de l'exemple 5 et 30 cm³ d'éthanol. On porte au reflux pendant 2 heures le mélange réactionnel. On amène à sec, reprend à l'acétate d'éthyle, lave avec de l'hydrogénocarbonate à 10 %. On sèche la phase organique, filtre et amène à sec. On obtient 2,0 g de produit que l'on purifie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (8-2). On obtient 0,730 g de produit cis et 0,980 g de produit trans.

STADE B : cis (±) 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylate de diéthyle chlorhydrate.

On ajoute 2 cm³ d'une solution d'éther chlorhydrique 2N dans une solution renfermant 0,2 g de produit isomère cis préparé au stade précédent dans 5 cm³ d'éther éthylique. On amène à sec, reprend dans de l'éther isopropylique, filtre et rince à l'éther isopropylique. On obtient 0,205 g de produit recherché. F = 166 °C.

Exemple 7 : cis (±) 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylate de diéthyle chlorhydrate.

En opérant comme au stade B de l'exemple 6 à partir de la base isomère trans préparée à l'exemple 6, on a obtenu 0,190 g de sel recherché isomère trans. F = 109 °C.

Exemple 8 : (±) trans acide 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylique.

On ajoute 4,3 cm³ d'une solution de soude 1N dans une solution renfermant 10 cm³ d'éthanol et 0,5 g de produit trans préparé au stade A de l'exemple 6. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant une heure. Après les traitements appropriés, on obtient 0,230 g de produit recherché F > 250 °C.

Exemple 9 : (±) cis acide 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylique.

On ajoute 3,5 cm³ de solution de soude 1N dans une solution renfermant 0,4 g de produit cis préparé au stade A de l'exemple 6 et 10 cm³ d'éthanol. On obtient après les traitements appropriés 0,240 g de produit recherché F > 250 °C.

Exemple 10 : trans (±) 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle.

STADE A : 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 2,6-diéthyl 1-méthyle (cis ±).

On ajoute à 0 °C 0,346 cm³ de triéthylamine dans une solution de 6 cm³ de chlorure de méthylène renfermant 595 mg de produit trans préparé à l'exemple 6 stade A et 1,76 cm³ de chloroformate de méthyle. On agite à la température ambiante pendant 3 heures. On dilue au chlorure de méthylène, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec, on obtient 680 mg de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane acétate d'éthyle (75-25) Rf = 0,3.

STADE B : trans (±) 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle.

On introduit 1,45 cm³ de soude 2N à 0 °C dans une solution renfermant 391 mg de produit préparé au stade précédent et 5 cm³ d'éthanol. On agite 16 heures à la température ambiante. On dilue à l'eau et ajoute de la résine Dowex x 8 jusqu'à l'obtention d'un pH égal à 2. On obtient après les traitements appropriés 157 mg de produit recherché, rf = 0,25 (éthanol-ammoniaque 8-2).

Exemple 11 : (cis ±) 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle.

STADE A : 4-méthylène 1,2-pipéridinetricarboxylate de 2,6-diéthyl 1-méthyle (cis ±).

On opère comme au stade de l'exemple 10 à partir de 595 mg de produit cis obtenu à l'exemple 6. On obtient après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 9-1), 480 mg de produit
5 recherché (rf = 0,25 cyclohexane-acétone 8-2)).

STADE B : (cis ±) 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1- méthyle.

10 En opérant comme au stade B de l'exemple 10 à partir de 432 mg du produit obtenu au stade précédent, on obtient 132 mg de produit recherché rf = 0, 1 chlorure de méthylène-méthanol-acide acétique (95-5-5).

15 **Exemple 12 : Acide 2-(difluorométhyl) 1-formyl 4-méthylène 2,6-pypéridine carboxylique.**

STADE A : 2-difluorométhyl 1-formyl 4-méthylène pipéridine 2,6-dicarboxylate d'éthyle.

20 On ajoute 0,39 g de carbonate de potassium dans une solution renfermant 1 g de 2-(difluorométhyl) 2-(formylamino) 4-méthylène 6-(méthylsulfonyl) heptanedioate de diéthyle préparé comme indiqué à l'exemple 12 stade F du brevet européen 0 315 519 dans 20 cm³ de diméthylfarmamide. On agite la suspension ainsi obtenue pendant 1 h 30 à 100 ° C. On dilue à l'éther éthylique et filtre. On évapore à sec. On obtient 760 mg de produit recherché.

25

STADE B : Acide 2-(difluorométhyl) 1-formyl 4-méthylène 2,6-pipéridine carboxylique.

30 On ajoute 0,68 cm³ de soude 1N dans une solution renfermant 54 mg de produit préparé au stade précédent dans 4 cm³ d'éthanol. On agite à température ambiante pendant 60 heures. On ajoute 4 cm³ d'eau et neutralise à pH environ 6 avec de la résine Amberlyst 15^R. On filtre et amène à sec. On reprend dans 8 cm³ d'eau et on lyophilise. On obtient 47 mg de produit recherché sous forme de sel de sodium.

35 **Exemple 13 : (±) 2-difluorométhyl 4-méthylène 2,6-pipéridinedicarboxylate.**

On dissout 760 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 12 dans 25 cm³ d'éthanol. On ajoute 4 cm³ d'acide chlorhydrique 12 N. On agite le mélange réactionnel ainsi obtenu pendant 2 h 30 au reflux. On ajoute 5 cm³ d'eau et neutralise avec du carbonate acide de sodium. On amène à sec, reprend dans l'eau
40 et extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. On sèche et évapore à sec. On obtient 520 mg de produit que l'on purifie par 2 chromatographies sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (9-1). On obtient 225 mg de l'isomère A et 185 mg de l'isomère B. (isomère A rf = 0,55, isomère B rf = 0, 50 dans cyclohexane-acétate d' éthyle (6-4)).

45

Exemple 14 : (±) Acide 2-difluorométhyl 4-méthylène 2,6-pipéridine dicarboxylique (isomère A).

On ajoute 1,2 cm³ de soude 2N dans une solution renfermant 200 mg de produit obtenu à l'exemple 13 (isomère A) dans 7 cm³ d'éthanol. On agite le mélange réactionnel ainsi obtenu pendant 32 heures à la
50 température ambiante. On amène à pH environ 5 avec de l'acide chlorhydrique 2N. On évapore à sec. On reprend à l'eau. On chromatographie sur silice Dowex. On élue à l'eau, à l'ammoniaque 0,7 N puis à l'eau. On amène à sec et obtient 150 mg du produit brut que l'on reprend dans 20 cm³ d'eau, filtre et lyophilise. On obtient 140 mg de produit recherché rf = 0, 4 éluant : butanol-acide acétique-eau (4-2-2).

55

Exemple 15 : (±) Acide 2-difluorométhyl 4-méthylène 2,6-pipéridine dicarboxylique (isomère B).

On ajoute 1,3 cm³ de soude 2N dans une solution renfermant 190 mg de produit obtenu à l'exemple 13

(isomère B) dans 7 cm³ d'éthanol. On agite à la température ambiante pendant 30 heures. On neutralise à pH environ 5 avec de l'acide chlorhydrique 2N. On évapore à sec, reprend dans 5 cm³ d'eau et chromatographie sur résine Dowex en éluant à l'eau. On amène à sec, obtient 140 mg de produit recherché. On reprend dans 200 cm³ d'eau, filtre et lyophilise. On obtient 130 mg de produit recherché, rf = 0,4 butanol-acide acétique-eau (4-2-2).

Exemple 16 : 2-méthyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle.

10

STADE A : 2-[(méthoxycarbonyl) amino] 2-méthyl 4-méthylène 6-[(méthylsulfonyl) oxy] heptanedioate d'éthyle.

On dissout 3,6 g de 2-[(méthoxy carbonyl) amino] 2-méthyl 4-méthylène 6-[(méthylsulfonyl) oxy] heptane dioate d'éthyle préparé comme indiqué à l'exemple 11 Stade E du brevet européen 0 315 519 dans 80 cm³ de diméthylformamide. On ajoute 1,46 g de carbonate de potassium. On agite vigoureusement la suspension obtenue pendant 4 heures à 100 °C, dilue avec de l'éther éthylique, filtre et évapore à sec. On obtient 3,7 g de produit recherché brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle-chlorure de méthylène (5-2-3). On obtient 1,05 g de produit isomère A pur et 0,56 g d'un mélange que l'on chromatographie en éluant avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle-chlorure de méthylène (5-2-3). On obtient 300 mg d'isomère B et 50 mg d'isomère A.

25

STADE B : 2-méthyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle (isomère A).

On ajoute 11,5 cm³ de soude 6N dans une solution renfermant 290 mg de produit obtenu au stade précédent dans 2 cm³ d'éthanol. On agite à la température ambiante pendant 4 jours. On amène à pH 3 avec de la résine Amberlyst 15^R, rince à l'eau, filtre et amène à sec. On obtient 255 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange éthanol-ammoniacal 95/5 - 90/10 - 80/20. On reprend dans l'eau, filtre et lyophilise. On obtient 95 mg de produit recherché rf = 0,25 éthanol-ammoniacal (9-1).

Exemple 17 : 2-méthyl 4-méthylène 1,2,6-pipéridinetricarboxylate de 1-méthyle.

35

On ajoute 10 cm³ de soude 6N dans une solution de 190 mg du produit préparé au stade A de l'exemple 16 (isomère B) dans 2 cm³ d'éthanol. On agite 6 jours à la température ambiante. On neutralise le produit obtenu avec de la résine Dowex. On rince à l'eau jusqu'à pH 3, filtre et évapore à sec. On obtient 122 mg de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant par le mélange méthanol-ammoniacal (80-20). On évapore à sec, reprend dans 20 cm³ d'eau, filtre et lyophilise. On obtient 62 mg de produit recherché, rf = 0,2 dans éthanol-ammoniacal (9-1).

Exemple 18 : 1-formyl 2-hydroxy 4-méthyl 2,6-pipéridinedicarboxylique de diéthyle.

45

On ajoute 3,5 cm³ de réactif de Jones [270 g de CrO₃, 400 cm³ et 230 cm³ de H₂SO₄ + quantité suffisante d'eau pour faire 1 litre], dans une solution renfermant 3 g de produit préparé comme indiqué ci-dessous et 60 cm³ d'acétone. On laisse sous agitation pendant 1 h 30. On détruit l'excès d'oxydant par addition d'isopropanol. On ajoute de l'eau, neutralise par addition de carbonate de potassium en poudre, extrait au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et amène à sec sous pression réduite. On obtient 3,2 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 970 mg du produit recherché rf = 0,20.

Préparation : 2-(formylamino) 6-hydroxy 4-méthyl heptanedioate de diéthyle.

STADE A : 2-(formylamino) 6-hydroxy 4-méthylène heptanedioate de diéthyle.

On maintient sous agitation pendant 3 heures à 95 °C, une solution renfermant 17,9 g de 1-(formylamino) 5-hydroxy 3-méthylène, 1,1,5-pentane tricarboxylate de triéthyle préparé comme indiqué dans la demande de brevet français 2 611 721, 300 cm³ de diméthylformamide, 4,87 g de carbonate de césium et 13,15 g de 4 aminothiophénol. On évapore sous pression réduite la majeure partie du diméthylformamide, ajoute 100 cm³ d'eau glacée, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'acide chlorhydrique 2N, puis à l'eau salée. On sèche, filtre et amène à sec sous pression réduite. On obtient 15,2 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-méthanol (98-2). On obtient 11,06 g de produit recherché.

10

STADE B : 2-(formylamino) 6-hydroxy 4-méthyl heptanedioate de diéthyle.

On laisse 15 heures sous une pression de 10 kg d'hydrogène, 5,74 g de produit obtenu au stade précédent, 150 cm³ d'éthanol, 30 cm³ d'acide acétique pur et 1,5 g de palladium à 10%. On filtre, rince à l'éthanol et amène à sec sous pression réduite. On reprend le résidu huileux dans du chlorure de méthylène, neutralise par une solution saturée de bicarbonate de sodium, décante, sèche et amène à sec. On obtient 5,4 g de produit recherché.

20 **Exemple 19 : Acide 1-formyl 2-hydroxy 4-méthyl 2,6-pipéridinedicarboxylique (sel de sodium).**

On maintient pendant 15 heures sous agitation à la température ambiante un mélange de 143 mg de produit préparé à l'exemple 18, 2 cm³ d'éthanol, 1 cm³ de soude N. On obtient 155 mg de produit. On reprend à l'eau, filtre et lyophilise. On obtient 146 mg de produit recherché rf = 0,35 butanol-acide acétique-alcool (4-2-2).

Exemple 20 : 1-formyl 2-hydroxy 4-méthyl 2,6-pipéridinedicarboxylate de sodium et de 6-éthyle.

On ajoute 0,95 cm³ de soude N dans une solution renfermant 287 mg de produit préparé à l'exemple 18 et 4 cm³ d'éthanol. On laisse 4 heures sous agitation à la température ambiante puis amène à sec sous pression réduite. On ajoute 5 cm³ d'eau et extrait plusieurs fois. On filtre la phase aqueuse et lyophilise. On obtient 258 mg de produit recherché rf = 0,45 butanol-acide acétique-éthanol (4-2-2).

35

Exemple 21 : Acide 2-hydroxy 4-méthyl tétrahydro 2H-pyran-2,6-dicarboxylique (sel de sodium).

STADE A : 2-amino 6-hydroxy 4-méthyl heptanedioate de diéthyle.

40

On maintient sous agitation à 90 °C un mélange renfermant 2 g de 2-(formyl amino) 6-hydroxy 4-méthyl heptanedioate de diéthyle préparé comme indiqué précédemment, 20 cm³ d'éthanol et 2 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On refroidit, ajoute 10 cm³ d'eau et neutralise par addition de carbonate de soude solide. On extrait au chlorure de méthylène, sèche, filtre et amène à sec. On obtient 1,7 g de produit recherché, rf = 0,1 (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 1-1).

STADE B : 2-hydroxy 4-méthyl tétrahydro 2H-pyran 2,6-dicarboxylate de diéthyle (isomère A et isomère B).

On ajoute 840 mg de 4-formyl 1-méthyl pyridinium benzène sulfonate dans une solution renfermant 740 mg du produit préparé au stade A, 15 cm³ de chlorure de méthylène et 5 cm³ de diméthylformamide. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 45 minutes. On ajoute 1 cm³ de diazabicyclo [5,4,0] undec-7-ène. On maintient à nouveau le mélange réactionnel sous agitation pendant 45 minutes. On refroidit à 5-10 °C et ajoute 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'acide oxalique, maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 1 heure, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche, filtre et amène à sec. On obtient 630 mg de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 9-1. On obtient 160 mg d'isomère A et 125 mg d'isomère B.

Isomère A :Spectre RMN CDCl_3 400 MHz- 0,98 à 1,07 $\text{CH}_3\text{-CH}$ - 1,22 à 1,40 m $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ - 1,4 à 3,05 m les CH_2 et CH-CH_3 - 4,51 (dd) 2 types du O-CH-CH_2 - 4,66 (dd) CO_2Et - 4,6 à 4,40 (m) $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ de $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.Isomère B :Spectre RMN dans CDCl_3 400 MHz- 0,99 (d) $\text{CH}_3\text{-CH}$ - 1,28 (t) 1,34 (t) $\text{CH}_3\text{-CH}_2$

- 2,00 (m)

- 1,71 (dd) $J=13$ et 11 Hz- 1,75 (dd) $J=13$ et 4 Hz- 2,14 (m) $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$.les CH_2 du cycleSTADE C : Acide 2-hydroxy 4-méthyl tétrahydro 2H-pyran-2,6-dicarboxylique.

On maintient sous agitation pendant une nuit un mélange renfermant 111 mg d'un mélange d'isomères A et B comme préparés au stade précédent, 3 cm^3 d'éthanol et 0,85 cm^3 de soude N. On amène à sec sous pression réduite et ajoute quelques cm^3 d'eau distillée. On filtre et lyophilise. On obtient 91 mg de produit recherché.

RMN D_2O 300 MHz CH_3 0,96 (d) CH_3 CH_2 , CH 1,0 à 2,3 ppm CO_2Na 4,05 (dd) CH 4,27 (dd)

4,44 (dd) 4,51 (dd).

4,51 (dd)

1,35 (t $J=13$)

1,77 m

1,97 m

 $\text{-CH CO}_2\text{Na}$ 4,08 4,27 dd: $J=13$.

Exemple 22 : 2-hydroxy-4-méthyl tétrahydro 2H-pyran-2,6-dicarboxylate de sodium (isomère B).

En opérant comme au stade C de l'exemple précédent, à partir de l'isomère B obtenu au stade B de l'exemple 21, on obtient le produit recherché.

5 RMN D₂O 300 MHz

CH₃ en position 4 : 0,95 (d, J=6,5)

Hydrogènes du cycle en positions 3,4,5 : 1,15 (q, J=13), 1,35 (t, J=13), 1,77 (m), 1,97 (m),

Hydrogène du cycle en position 6 : 4,08, 4,27 (dd, J=13).

10

Exemple 23 : 2-hydroxy 4-méthyl tétrahydro 2H-pyran 2,6-dicarboxylate de sodium (isomère A).

En opérant comme au stade C de l'exemple 21, à partir de l'isomère A obtenu au stade B de l'exemple 21, on obtient le produit recherché.

15 RMN D₂O 300 MHz

CH₃ en position 4 : 0,96 (d, J=6,5)

Hydrogènes du cycle en positions 3,4,5 : 1,21 (q, J=7), 1,25 à 3,0

Hydrogène du cycle en position 6 : 4,08, 4,27

20

Exemple 24 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

25

Produit de l'exemple 1	50 mg
Excipient q.s. pour un comprimé terminé à ..	250 mg

30 (détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

Exemple 25 :

35 On a préparé des gélules répondant à la formule :

Produit de l'exemple 21 100 mg

Excipient classique pour des gélules.

40 Activité antibactérienne (in vitro)

L'activité antibactérienne des produits revendiqués a été déterminée par la méthode de diffusion en milieu de Davis Mingioli additionné de 1 % d'agar. Les géloses utilisées sont coulées en boîtes de Petri à 48 °C, après ensemencement à 5x10⁻⁵ germes/ml au moyen de la souche bactérienne test.

45 Les inocula proviennent d'une pré-culture de 24 heures en bouillon de Davis Mingioli. Après durcissement des géloses, les solutions aqueuses des produits étudiés sont introduites dans des puits (9 mm) creusés dans le milieu à l'aide d'un emporte-pièce. Les zones d'inhibitions observées (diamètre en mm) sont mesurées après incubation de 24 heures à 37 °C.

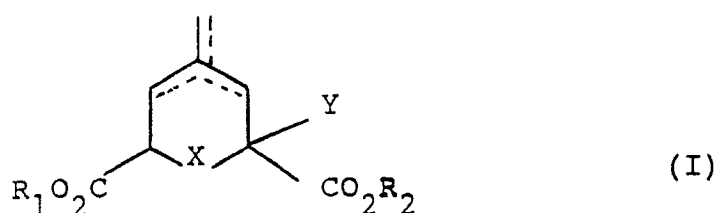
50

55

	Produit de l'exemple 1 (100 mg/l)	Produit de l'exemple 2 (100 mg/l)	Produit de l'exemple 21 (100 mg/l)
Escherichia coli 078	17,5	18	19
Salmonella typhimurium MZ11	31	34	
Enterobacter cloacae 1321E	26	29	
Providencia sp. DU48	29	28	

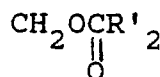
Revendications

1.- Les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- les traits pointillés représentent une double liaison éventuelle endo ou exo ;
- R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, un radical arylalkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ou un radical



dans lequel R'₂ représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone ;

- X représente un atome d'oxygène ou un radical NR, A représentant un atome d'hydrogène, un radical CHO, un radical CO₂R', R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ;

- Y représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle, à la condition que si Y représente un radical hydroxyle, X ne représente pas un radical NH ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

2.- Les composés selon la revendication 1 dans lesquels les traits pointillés représentent une double liaison exo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

3.- Les composés selon la revendication 1 dans lesquels les traits pointillés ne représentent pas une double liaison ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

4.- Les composés selon la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

5.- Les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels Y représente un radical hydroxyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

6.- Les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels Y représente un radical acétylénique ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

7.- Les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels X représente un atome d'oxygène ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

8.- Les composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels X représente un groupement NCO₂R', R' étant défini comme dans la revendication 1, ainsi que leurs sels d'addition avec

les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

9.- Les composés selon la revendication 7 dans lesquels X représente un radical NCO_2CH_3 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou avec les bases.

10.- Les composés définis à la revendication 1 dont les noms suivent :

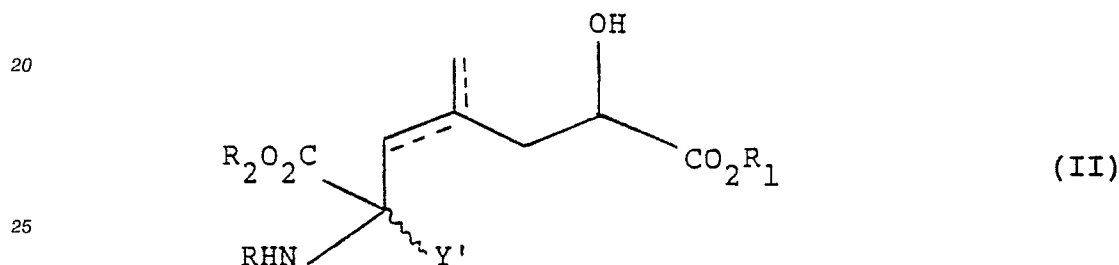
- 5 - l'acide 2-hydroxy-4-méthyl tétrahydro-2H-pyran-2,6-dicarboxylique ;
 - le 2-éthynyl-4-méthylène 1,2,6-pipéridine tricarboxylate de 1-méthyle (isomère A et B) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

11.- A titre de médicaments, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases pharmaceutiquement acceptables.

12.- A titre de médicament, les composés de formule (I) définis à la revendication 10, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases pharmaceutiquement acceptables.

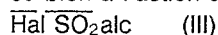
13. - Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 11 ou 12.

15 14.- Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

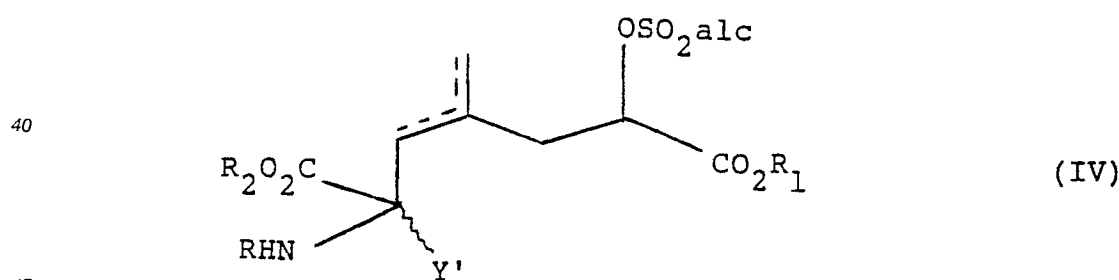


30 dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que précédemment, Y' représente soit les mêmes valeurs que Y , soit un précurseur de Y et R représente un radical CHO ou CO_2alc , alc représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ;

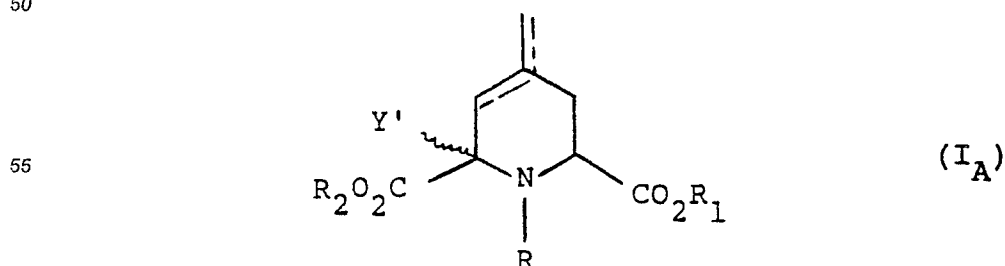
ou bien à l'action d'un composé de formule (III) :



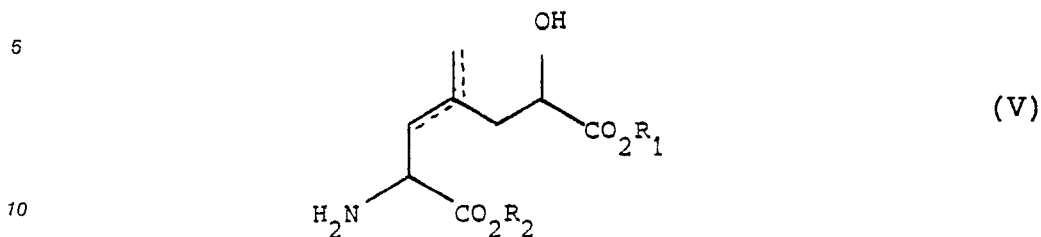
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone pour obtenir le composé de formule (IV) :



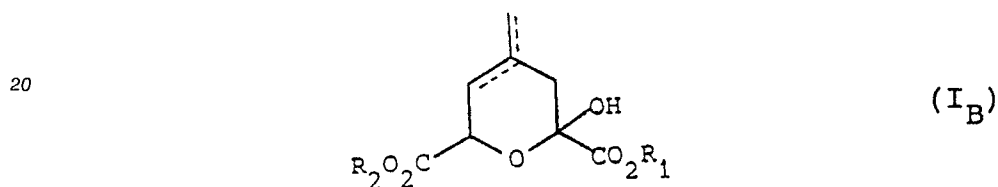
que l'on soumet à l'action d'un agent favorisant la substitution nucléophile intramoléculaire pour obtenir le composé de formule (I_A) :



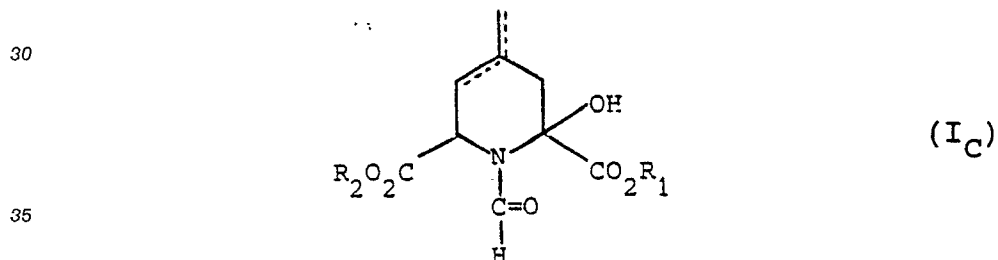
ou bien dans le cas où Y' représente un atome d'hydrogène et R un radical CHO, à l'action d'un agent capable de libérer la fonction aminé pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet à l'action du N-chlorosuccinimide ou du benzènesulfonate de 4-formyl 1-méthyl pyridinium, puis soumet le produit obtenu à l'action d'une base, puis soumet le produit obtenu à l'action d'un agent d'hydrolyse pour obtenir le composé de formule (I_B) :



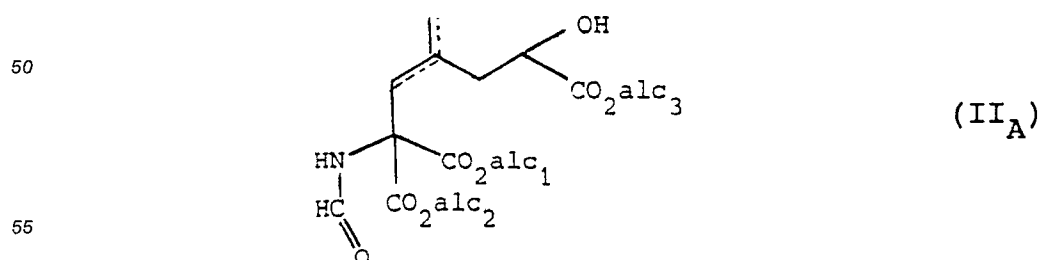
ou bien dans le cas où Y représente un atome d'hydrogène et R un radical CHO à l'action d'un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (I_C) :



puis soumet le cas échéant les composés de formule (I_A), (I_B) et (I_C) à la totalité ou à une partie seulement des opérations suivantes dans un ordre quelconque :

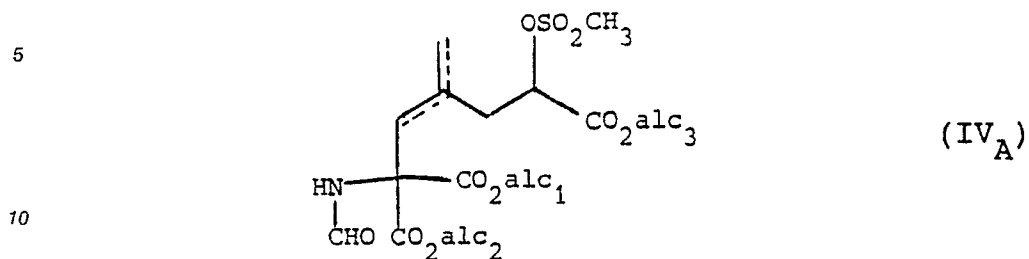
- réduction éventuelle de la double liaison endo ou exo ;
- traitement de Y' pour obtenir Y ;
- réduction totale ou sélective du substituant Y lorsque celui-ci est insaturé ;
- déprotection de la fonction aminé ;
- salification.

15.- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_A) :

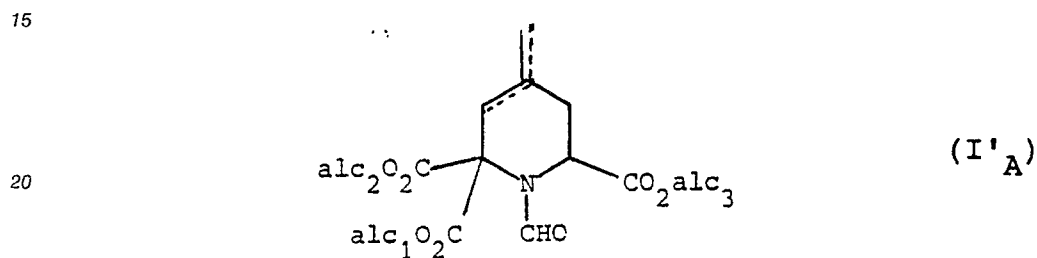


dans laquelle alc₁, alc₂ et alc₃ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8

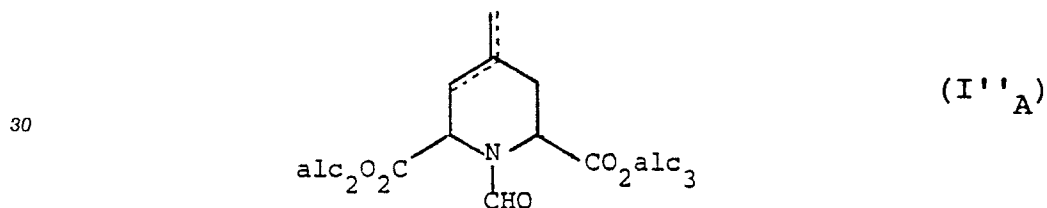
atomes de carbone à l'action du chlorure de mésyle pour obtenir le composé de formule (IV_A) :



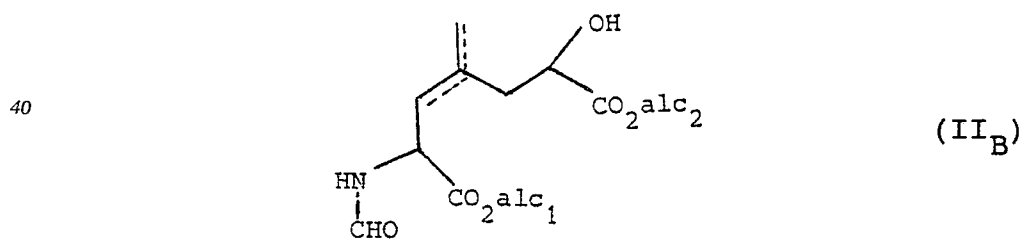
que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (I'_A) :



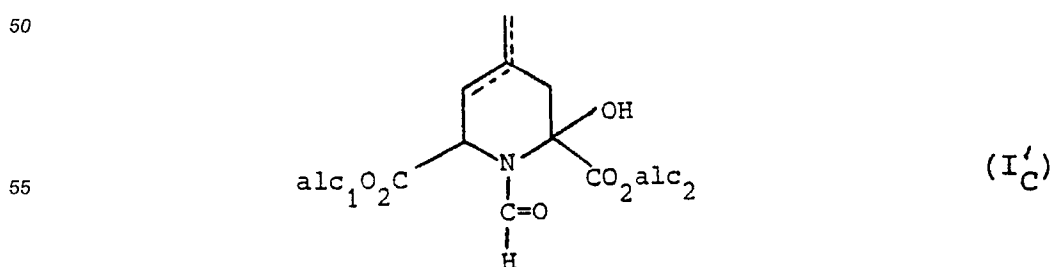
25 que l'on soumet à l'action d'un agent de décarboxylation pour obtenir le composé de formule (I''_A):



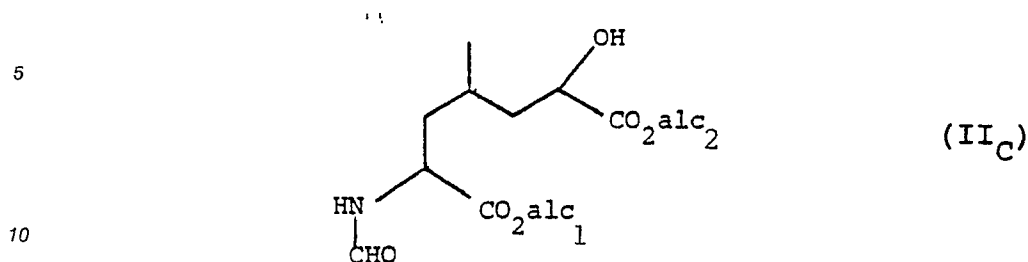
35 16.- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_B) :



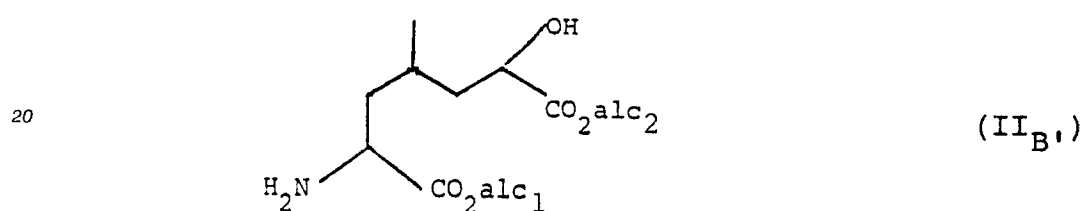
dans laquelle alc₁ et alc₂ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le composé de formule (I'_C) :



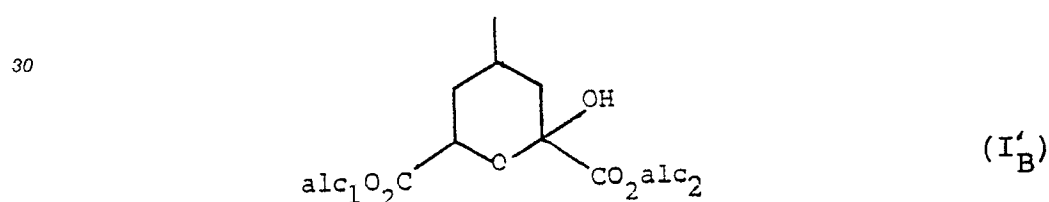
17.- Procédé de préparation selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_C) :



15 dans laquelle alc₁ et alc₂ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone à l'action d'un agent de déprotection de la fonction amine, pour obtenir le composé de formule (II_{B'}) :

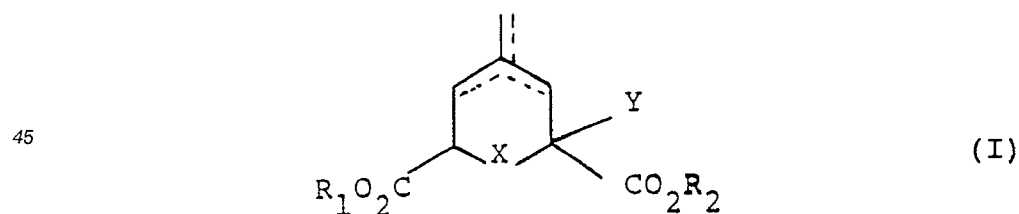


25 que l'on soumet à l'action du N-chlorosuccinimide ou du benzènesulfonate de 4-formyl 1-méthyl pyridinium, puis à l'action d'une base, puis à l'action d'un agent d'hydrolyse pour obtenir le composé de formule (I'_B) :



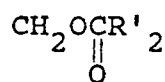
Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

40 1.- Procédé pour préparer les composés de formule (I) :



50 dans laquelle :

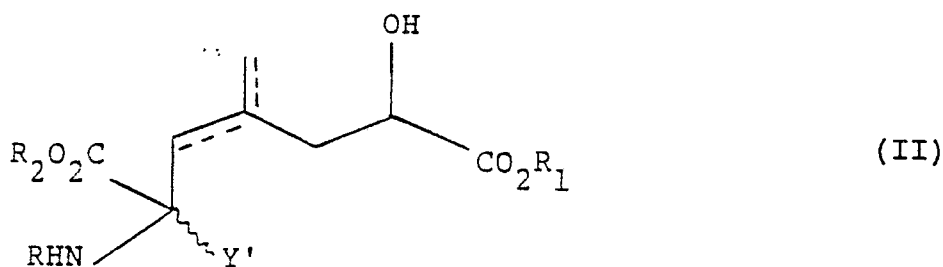
- les traits pointillés représentent une double liaison éventuelle endo ou exo ;
 - R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, un radical arylalkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ou un radical
- 55



dans lequel R'_2 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone ;

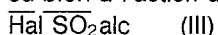
- X représente un atome d'oxygène ou un radical NR, R représentant un atome d'hydrogène, un radical CHO, un radical CO_2R' , R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ;

- Y représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkenyle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle, à la condition que si Y représente un radical hydroxyle, X ne représente pas un radical NH ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

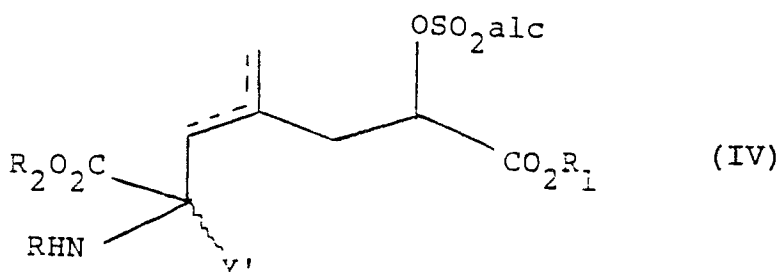


dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que précédemment, Y' représente soit les mêmes valeurs que Y, soit un précurseur de Y et R représente un radical CHO ou CO_2alc , alc représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ;

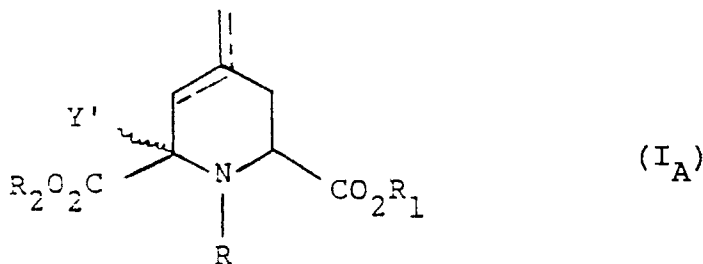
ou bien à l'action d'un composé de formule (III) :



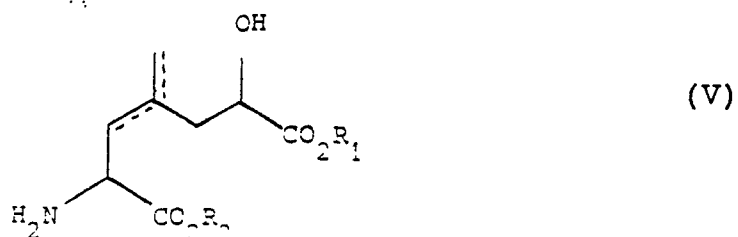
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone pour obtenir le composé de formule (IV) :



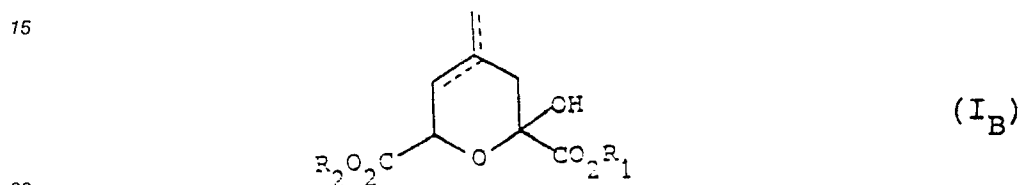
que l'on soumet à l'action d'un agent favorisant la substitution nucléophile intramoléculaire pour obtenir le composé de formule (I_A) :



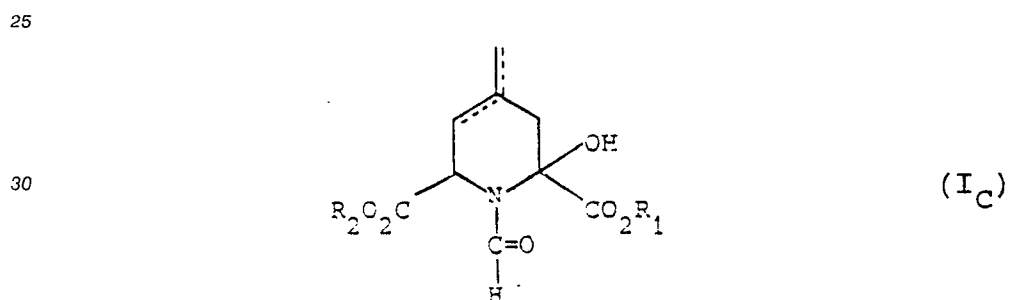
ou bien dans le cas où Y' représente un atome d'hydrogène et R un radical CHO, à l'action d'un agent capable de libérer la fonction aminé pour obtenir le composé de formule (V) :



10 que l'on soumet à l'action du N-chlorosuccinimide ou du benzènesulfonate de 4-formyl 1-méthyl pyridinium, puis soumet le produit obtenu à l'action d'une base, puis soumet le produit obtenu à l'action d'un agent d'hydrolyse pour obtenir le composé de formule (I_B) :



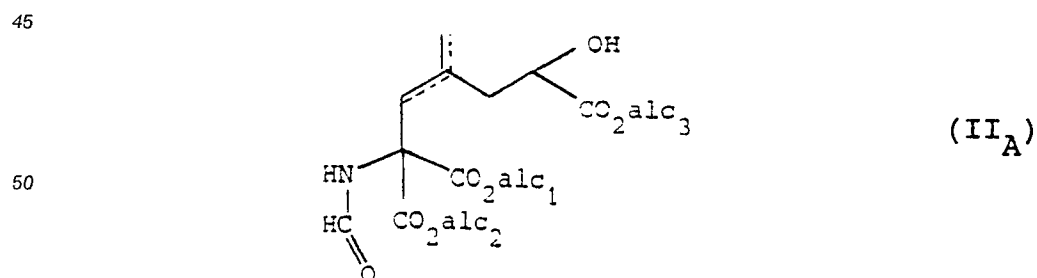
ou bien dans le cas où Y représente un atome d'hydrogène et A un radical CHO à l'action d'un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (I_C) :



35 puis soumet le cas échéant les composés de formule (I_A), (I_B) et (I_C) à la totalité ou à une partie seulement des opérations suivantes dans un ordre quelconque :

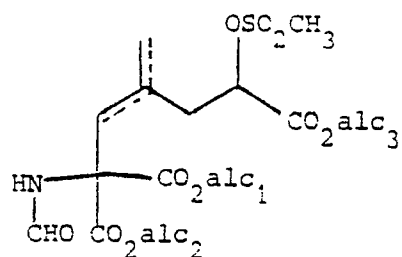
- réduction éventuelle de la double liaison endo ou exo ;
- traitement de Y' pour obtenir Y ;
- 40 - réduction totale ou sélective du substituant Y lorsque celui-ci est insaturé ;
- déprotection de la fonction aminé ;
- salification.

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_A) :



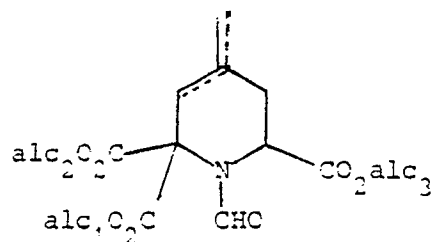
55 dans laquelle alc₁, alc₂ et alc₃ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone à l'action du chlorure de mésyle pour obtenir le composé de formule (IV_A) :

5

(IV_A)

10 que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (I'_A) :

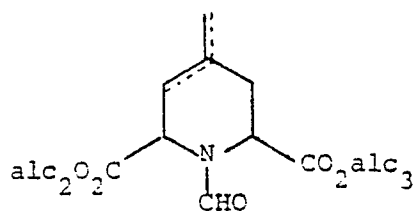
15

(I'_A)

20

que l'on soumet à l'action d'un agent de décarboxylation pour obtenir le composé de formule (I''_A) :

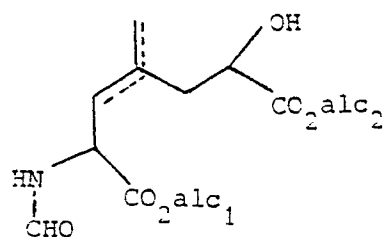
25

(I''_A)

30

3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_B) :

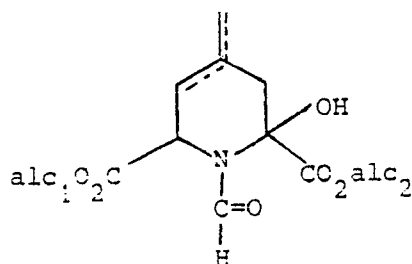
35

(II_B)

40

45 dans laquelle alc₁ et alc₂ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le composé de formule (I'_C) :

45

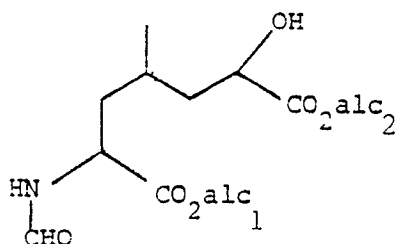
(I'_C)

50

55

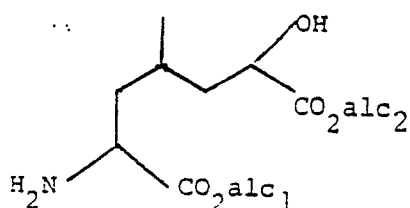
4.- Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_C) :

5

(II_C)

10 dans laquelle alc₁ et alc₂ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone à l'action d'un agent de déprotection de la fonction amine, pour obtenir le composé de formule (II_{B'}) :

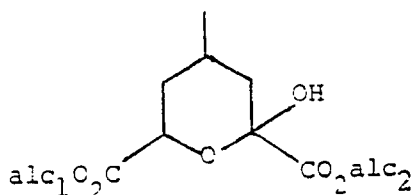
15

(II_{B'})

20

que l'on soumet à l'action du N-chlorosuccinimide ou du benzènesulfonate de 4-formyl 1-méthyl pyridinium, puis à l'action d'une base, puis à l'action d'un agent d'hydrolyse pour obtenir le composé de formule (I'_B) :

25

(I'_B)

30

5.- Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II), (II_A) ou (II_B) dans laquelle les traits pointillés représentent une double liaison exo.

35

6.- Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II), (II_A) ou (II_B) dans laquelle les traits pointillés ne représentent pas une double liaison.

7.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène.

40

8.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle Y' représente un radical hydroxyl libre ou protégé.

9.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle Y' représente un radical acétylénique protégé par un radical triméthylsilyl ou tout groupement protecteur connu de l'homme de métier que l'on soumet à l'action du fluorure de potassium ou de tétrabutylammonium ou tout autre agent de déprotection connu de l'homme de métier.

45

10.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle R représente un radical CO₂alc dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et en ce que, le cas échéant, l'on hydrolyse pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène.

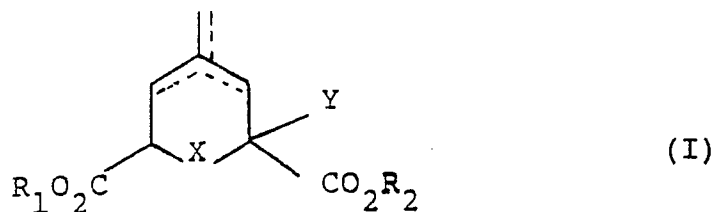
50

11.- Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que R représente un radical CO₂-CH₃.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR

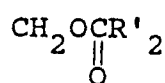
1.- Procédé pour préparer les composés de formule (I) :

55

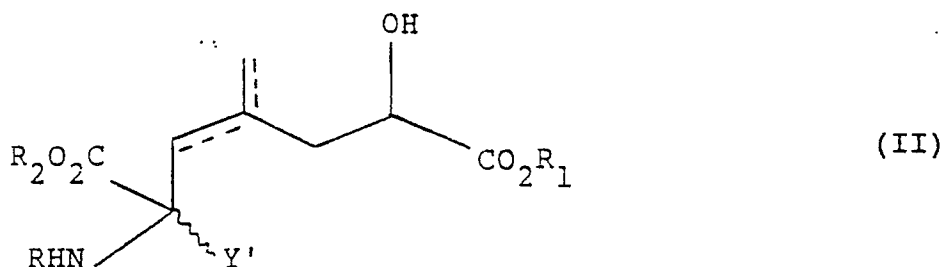


dans laquelle :

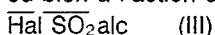
- 10 - les traits pointillés représentent une double liaison éventuelle endo ou exo ;
 - R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, un radical arylalkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ou un radical



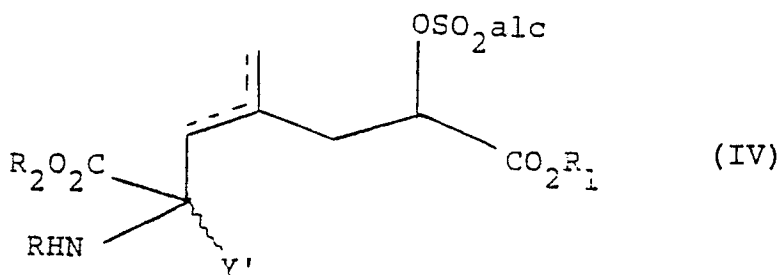
- 20 dans lequel R'₂ représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone ;
 - X représente un atome d'oxygène ou un radical NR, R représentant un atome d'hydrogène, un radical CHO, un radical CO₂R', R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ;
 25 - Y représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle, à la condition que si Y représente un radical hydroxyle, X ne représente pas un radical NH ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



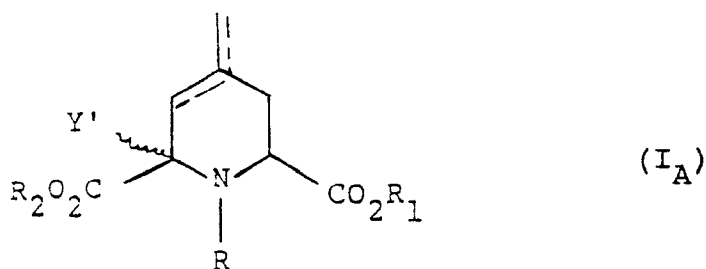
35 dans laquelle R₁ et R₂ conservent la même signification que précédemment, Y' représente soit les mêmes valeurs que Y, soit un précurseur de Y et R représente un radical CHO ou CO₂alc, alc représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ;
 ou bien à l'action d'un composé de formule (III) :



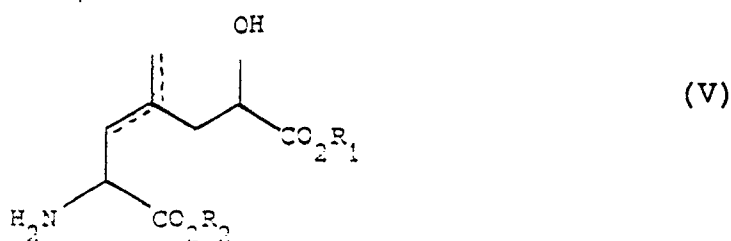
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone pour obtenir le composé de formule (IV) :



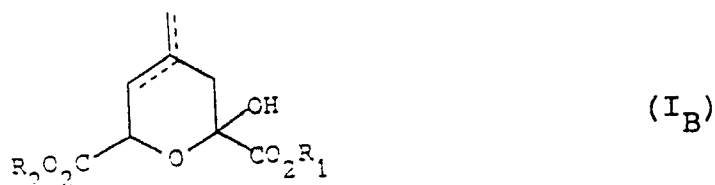
que l'on soumet à l'action d'un agent favorisant la substitution nucléophile intramoléculaire pour obtenir le composé de formule (I_A) :



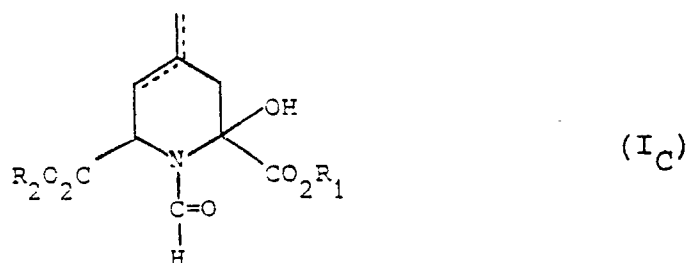
ou bien dans le cas où Y' représente un atome d'hydrogène et A un radical GHO, à l'action d'un agent capable de libérer la fonction aminé pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet à l'action du N-chlorosuccinimide ou du benzènesulfonate de 4-formyl 1-méthyl pyridinium, puis soumet le produit obtenu à l'action d'une base, puis soumet le produit obtenu à l'action d'un agent d'hydrolyse pour obtenir le composé de formule (I_B) :



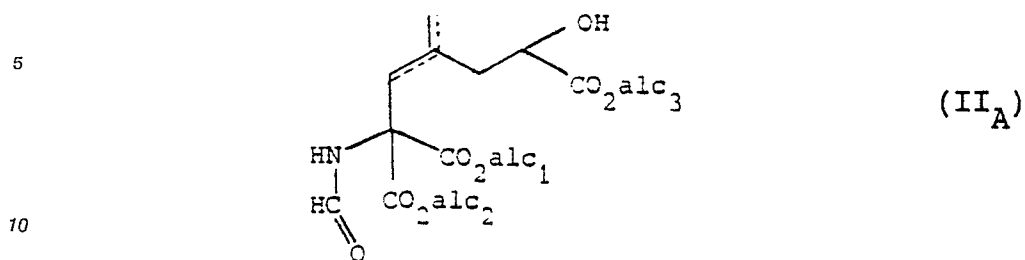
ou bien dans le cas où Y représente un atome d'hydrogène et R un radical CHO à l'action d'un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (I_C) :



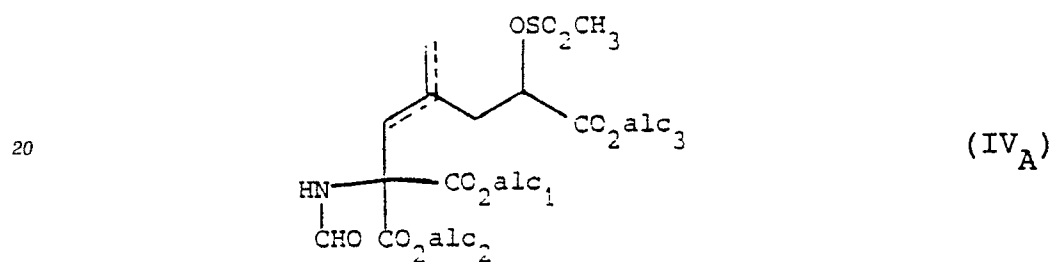
puis soumet le cas échéant les composés de formule (I_A), (I_B) et (I_C) à la totalité ou à une partie seulement des opérations suivantes dans un ordre quelconque :

- 55
- réduction éventuelle de la double liaison endo ou exo ;
 - traitement de Y' pour obtenir Y ;
 - réduction totale ou sélective du substituant Y lorsque celui-ci est insaturé ;
 - déprotection de la fonction aminé ;
 - salification.

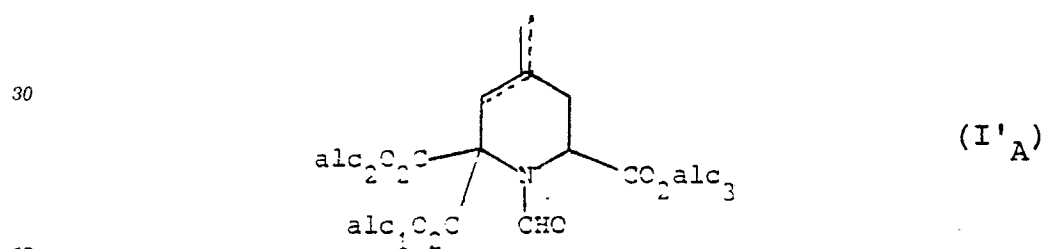
2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_A) :



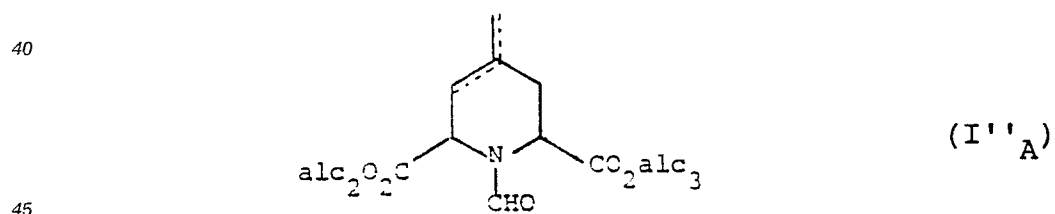
dans laquelle alc₁, alc₂ et alc₃ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone à l'action du chlorure de mésyle pour obtenir le composé de formule (IV_A) :



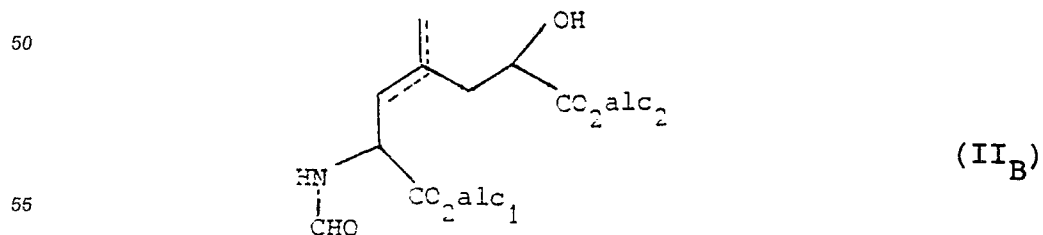
que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (I'_A) :



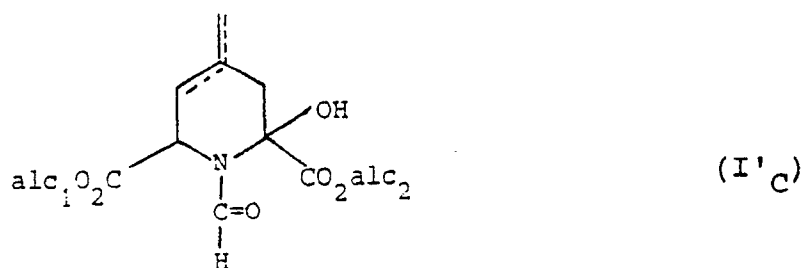
que l'on soumet à l'action d'un agent de décarboxylation pour obtenir le composé de formule (I''_A) :



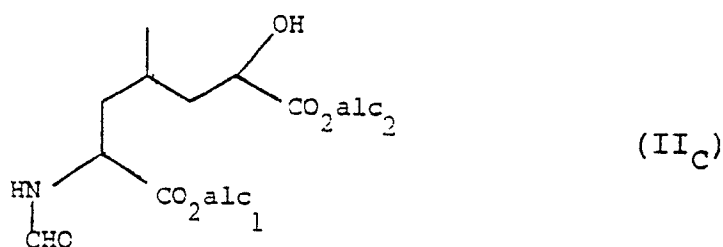
3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_B) :



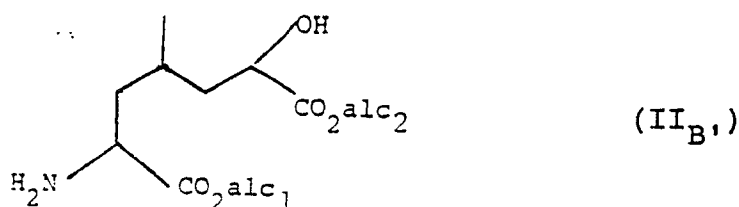
dans laquelle alc₁ et alc₂ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir le composé de formule (I'_C) :



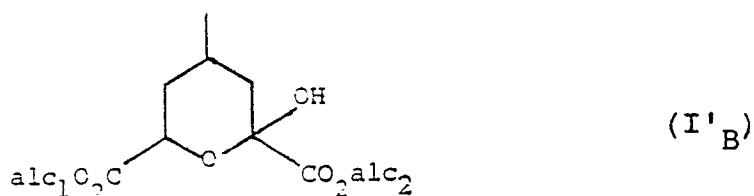
4.- Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_C) :



dans laquelle alc₁ et alc₂ identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone à l'action d'un agent de déprotection de la fonction amine, pour obtenir le composé de formule (II_B) :



que l'on soumet à l'action du N-chlorosuccinimide ou du benzènesulfonate de 4-formyl 1-méthyl pyridinium, puis à l'action d'une base, puis à l'action d'un agent d'hydrolyse pour obtenir le composé de formule (I'_B) :



5.- Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II), (II_A) ou (II_B) dans laquelle les traits pointillés représentent une double liaison exo.

6.- Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II), (II_A) ou (II_B) dans laquelle les traits pointillés ne représentent pas une double liaison.

7.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène.

8.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle Y' représente un radical hydroxyl libre ou protégé.

9.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle Y' représente un radical acétylénique protégé par un radical triméthylsilyl ou tout groupement protecteur connu de l'homme de métier que l'on soumet à l'action du fluorure de potassium ou de tétrabutylammonium ou tout autre agent de déprotection connu de l'homme de métier.

5 10.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un composé de formule (II) dans laquelle R représente un radical CO₂alc dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et en ce que, le cas échéant, l'on hydrolyse pour obtenir un produit de formule (5) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène.

11.- Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que R représente un radical CO₂-CH₃.

10 12.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des produits dont les noms suivent :

- l'acide 2-hydroxy-4-méthyl tétrahydro-2H-pyran-2,6-dicarboxylique ;

- le 2-éthynyl-4-méthylène 1,2,6-pipéridine tricarboxylate de 1-méthyle (isomère A et B) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides organiques ou minéraux ou avec les bases.

15 13. - Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) ou l'un au moins de leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis à la revendication 1 sous une forme destinée à cet usage.

14.- Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le principe actif est choisi dans le groupe constitué par les produits nommés à la revendication 12 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 90 40 2496

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D,A	EP-A-0 284 461 (ROUSSEL-UCLAF) * En entier * -----	1,11	C 07 D 211/60 C 07 D 211/78 C 07 D 309/08 C 07 D 309/28 A 61 K 31/35 A 61 K 31/445
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D 211/00 C 07 D 309/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 05-12-1990	Examineur ALLARD M.S.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			